

Die klinische Wirksamkeitsprüfung
eines neuen, phenacetinfreien
Kombinationsanalgeticums
im doppelten Blindversuch

von

Karl-Heinz Klein
aus Lüdenscheid



Digitized by the Internet Archive
in 2026



Aus der Universitäts - Kieferklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Steinhardt

Die klinische Wirksamkeitsprüfung eines neuen,
phenacetinfreien Kombinationsanalgeticums im
doppelten Blindversuch.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen - Nürnberg

Vorgelegt von
K a r l - H e i n z K l e i n
aus Lüdenscheid

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg.

Dekan: Professor Dr. W.D. K e i d e l

Referent: Professor Dr.Dr. O. B o c k

Correferent: Professor Dr.Dr. G. S t e i n h a r d t

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Mai 1965

Die klinische Wirksamkeitsprüfung eines
neuen, phenacetinfreien Kombinationsanal-
geticums im doppelten Blindversuch.

I n h a l t s ü b e r s i c h t

I. Einleitung	S. 1 - 9
II. Problemstellung	S. 9 - 10
III. Methoden zur Wirksamkeitsprüfung von Analgetica	S. 10 - 20
IV. Pharmakologie des vorliegenden, zu prüfenden Präparates	S. 21 - 22
V. Klinische Untersuchung des Analgeticums Ro 4-5000/14	
a) Planung u. Durchführung	S. 23 - 32
b) Statistik u. Ergebnis	S. 32 - 38
VI. Diskussion	S. 39 - 41
VII. Zusammenfassung	S. 41 - 42
VIII. Literaturverzeichnis	S. 43 - 45
IX. Lebenslauf	S. 46

Einleitung

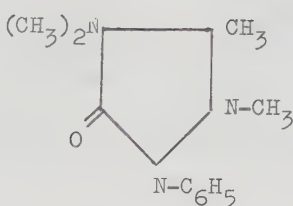
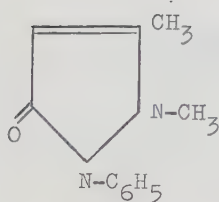
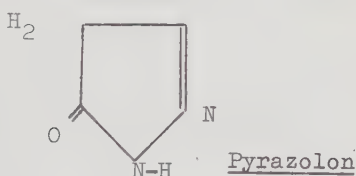
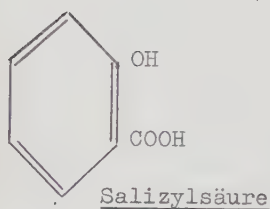
Die Behandlung des Schmerzes ist eine der dringlichsten, aber auch schönsten und dankbarsten Aufgaben des Arztes. Durch die Schmerzempfindung kann manches Menschenleben gerettet werden, da der Schmerz ein Warnzeichen des Körpers ist und auf irgendwelche Schäden hinweist. Der Schmerz ist Richtungsweiser bei der Diagnose und Therapie von Erkrankungen. Starke Schmerzzustände können z.B. zu Kollaps und Schock führen. Es kann ferner infolge von langandauernden Schmerzreizen zu Muskelatrophien oder Gelenkveränderungen kommen. S p i e ß (28) wies auf die entzündungsfördernde Seite des Schmerzes hin. Er machte sogar die Erfahrung, dass in postoperativen Phasen eine Entzündung im Operationsgebiet ganz zu verhindern ist und eine raschere Heilung erreicht wird, wenn es gelingt, das Auftreten jeglicher Schmerzen zu verhüten. Ein gewisser psychischer Spannungs- und Abwehrzustand, allgemeine Nervosität, sowie die Beeinträchtigung der Lebensfreude und Arbeitslust sind andere nachteilige Folgen des Schmerzerlebens. Hier wird besonders deutlich, welche Bedeutung der Bekämpfung des Schmerzes durch den Arzt zukommt.

Die Beseitigung des Schmerzes kann durch physikalische, operative oder medikamentöse Maßnahmen erfolgen. Zur erstgenannten Methode wäre zu zählen Kälte, strahlende oder leitende Wärme, wie Diathermie, Kurzwelle, Röntgenbestrahlung und einfaches Licht, die dämpfend auf die Nerven wirken, oder aber auch die Schmerzursache direkt angehen können. Wie oben erwähnt, ist der Schmerz ein wichtiges Hilfsmittel in der Diagnostik und man wird daher im allgemeinen den Schmerz erst dann zu beseitigen ver-

suchen, wenn man die Ursache desselben erkannt hat. In den Fällen, in denen dann durch eine kausale Therapie der Schmerz nicht schnell genug zum Abklingen gebracht werden kann, ist eine symptomatische Behandlung indiziert. Diese kann dann mit Hilfe von Lokalanästhetica, Narkotica oder Analgetica erfolgen. E i c h h o l t z (7) weist darauf hin, dass man in allen Fällen der Schmerzbekämpfung nie die gleichzeitige Psychotherapie vergessen sollte, die in einfachster Form z.B. durch die Placebotherapie, auf die später noch eingegangen wird, durchgeführt werden kann.

Die Analgetica wurden vor etwa 90 Jahren, sozusagen zufällig und ungewollt, bei der Herstellung künstlicher Antipyretica entdeckt. Sie waren also ausschliesslich zur Fieberbekämpfung gedacht. Die Fiebersenkung wurde früher als wichtiger Heilfaktor betrachtet, und man hat einen raschen Absturz der Temperatur bis hinunter zur Norm besonders begrüsst. Allerdings kam es hierbei nicht selten zu Kollapsererscheinungen und Herzschädigungen. Heute wird der Arzt, ausser bei lebensbedrohlichen, höchsten Fieberzuständen, die Temperatur wohl nur mäßig zu senken versuchen und im übrigen von den günstigen Wirkungen eines schwachen Fiebers (Schwitzkur) Gebrauch machen. Viele Antipyretica würden heute ihren Wert verloren haben und wären wohl verschwunden, hätten sie nicht zugleich eine analgetische Wirkung. Hierin liegt heute ihre stärkste Bedeutung, und E i c h h o l t z (7) misst dem Namen Antipyretica nur noch historischen Wert bei. Als erste Mittel lagen Chinin und die Salizylsäure vor. Letztere wurde von Kolbe im Jahre 1873 hergestellt und 1875 als Antipyreticum eingeführt. Die Salazylsäure führte in nicht seltenen Fällen zu Allergien und es wurde nach neuen Mitteln gesucht. König und Hoffmann entdeckten das Kairolin. 1881 stellt

O. Fischer Kairin syntetisch her. Beide Mittel wurden durch Filehne als Antipyreticum eingeführt. Sie wiesen aber nur eine kurze Wirkungsdauer auf. Durch das Strukturstudium des ältesten Antipyreticums Chinin, nach dessen Gabe man vereinzelt Störungen des Gehörs, des Gleichgewichtes sowie der Sehfähigkeit beobachtete, kam man zum Antipyrin und der Gruppe der Pyrazolone durch Knorr.



Phenyldimethylpyrazolon

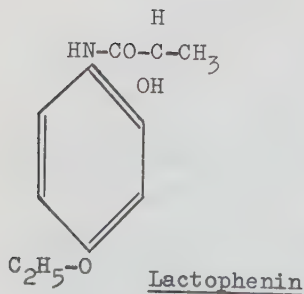
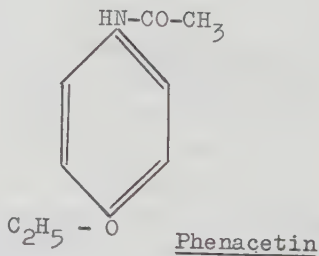
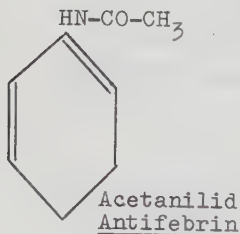
Dimethylamino-Antipyrin

Antipyrin

Pyramidon

Vom Antipyrin (Phenyldimethylpyrazolon oder Phenazon) fand man zu den anderen bekannt gewordenen Pyrazolon-derivaten. Zum Pyramidon durch Einführen einer Dimethylaminogruppe. Wird die Methylgruppe durch den Rest des methansulfonsauren Natrium ersetzt, gelangt man

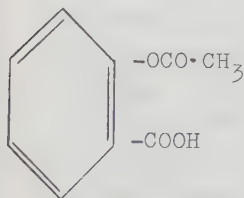
zum Novalgin. Butazolidin ist ein anderer naher verwandter Stoff vom Pyramidon, der sich weniger durch Zentralanalgetischen Effekt auszeichnet, als durch antiphlogistische und antioedematöse Eigenschaften, besonders bei rheumatischen Erkrankungen. Antipyrin und Pyramidon führen gelegentlich zu Allergien. Beim Pyramidon ist als besonders lebensbedrohliche, wenn auch seltene Nebenerscheinung die Agranulozytose zu nennen, vor deren Auftreten man sich nur durch laufende Blutbildkontrollen schützen kann. Eine andere wichtige Gruppe der Antipyretica fand man in den Anilinderivaten.



Die antipyretische Wirkung des Acetanilids wurde 1886

entdeckt. Als gefährlicher Methämoglobinbildner wird Acetanilid heute nicht mehr verwendet. Vom Acetanilid oder Antifebrin kam man zum Phenacetin und anderen Phenetidinen wie Lactophenin.

Antipyrin, Acetanilid und Phenacetin sind rein zentral angreifende Analgetica, deren Wirkung durch Lähmung des Schmerzzentrums zustande kommt, wobei den Phenetidinen noch eine allgemeine sedative Wirkung zukommt. Die anderen Stoffe dieser Reihe zeichnen sich noch durch zusätzliche Wirkungen in der Peripherie aus. So weist Chinin eine starke antiseptische Wirkung auf, was seine Anwendung vor allem bei Malaria oder Grippe erklärt. Pyramidon hat neben der zentralanalgetischen noch eine stark spasmolytische Wirkung auf die glatte Muskulatur. Die Salizylsäure entfaltet neben ihrem analgetischen ebenfalls einen antiseptischen Effekt. Sie wirkt daneben aber fast spezifisch bei rheumatischen Gelenk- und Muskelerkrankungen. Im Jahre 1899 wurde die von Hoffmann hergestellte Acetylsalizylsäure eingeführt. Bekannt unter dem Namen Aspirin[®] weist sie nicht mehr die lokal reizende Wirkung der Salizylsäure, durch Verschliessen der ätzenden Phenolgruppe, auf und hat eine stärkere analgetische Wirkung als Salizylsäure, insbesondere auf den Kälteschmerz.



Acetylsalizylsäure

Aspirin

Besonders nachteilig sind allerdings auch hier wieder die allergischen Nebenerscheinungen, die mit Erregungszuständen, Sprachstörungen oder gar Asthmaanfällen einhergehen können. Besonders in Gegenden, in denen ein hoher Verbrauch dieses Mittels besteht, wurden derartige Erkrankungen beobachtet.

Eine weitere interessante Tatsache stellt die Wirkung der Analgetica auf die Gefäße dar. Schon 1902 kam W i e c h o w s k i (33) auf Grund seiner Versuche über den Einfluss der Analgetica auf die interkraniale Blutzirkulation zu dem Schluss, dass die interkranialen Gefäße dem allgemeinen Gefäßnervenzentrum in der medulla oblongata offensichtlich nicht unterstellt seien. Der gleiche Autor (34) hält es nicht für unwahrscheinlich, dass im corpus striatum ein Gefäßnervenzentrum für das Gehirn gelegen ist, welches in Beziehung zum Wärmeregulationszentrum steht. Er hatte nämlich festgestellt, dass Salizylsäure z.B. eine Erweiterung der peripheren Gefäße, dagegen aber eine Verengung der intrakraniellen Gefäße verursacht. Pyramidon und Antipyrin machen eine deutliche Erweiterung der Hirngefäße. Coffein wirkt ebenfalls erweiternd auf die intrakraniellen Gefäße, unter Steigerung des allgemeinen Blutdruckes in der Peripherie. Für Strychnin und Alkohol stellte W i e c h o w s k i (33) z.B. eine deutliche Wirkung auf die Körpergefäße fest, dagegen keine Wirkung auf die Gefäße des Schädellinnern. Es fällt den Analgetica also, mit Ausnahme der Salizylsäure, eine erweiternde Wirkung auf die Hirngefäße zu. E i c h h o l t z (7) hebt die capillarabdichtenden und antiphlogistischen Eigenschaften der analgetischen Stoffe hervor und erklärt damit, die pheri-

phere Wirkung. Auf die, von S p i e ß (28) berichtete, entzündungshemmende Wirkung der Analgetica ist bereits eingangs hingewiesen worden. Aus diesen Erkenntnissen lässt sich u.a. bezüglich der Gefäßwirkung, der besonders gute Effekt der Analgetica bei gewissen Kopfschmerzarten erklären.

Es gibt heute eine Unzahl von analgetischen Präparaten, und fast täglich wird das Angebot an diesen Medikamenten für den Arzt durch neue Mittel bereichert. Bei den meisten, heute gebräuchlichen, gut wirksamen Präparaten handelt es sich um sogenannte Kombinationsanalgetica. Diese setzen sich aus Substanzen einzelner Analgeticagruppen zusammen. Bei den wichtigsten Gruppen handelt es sich hierbei um die beschriebenen Pyrazolon-, Salizyl- und Anilinderivate. Viele dieser Präparate haben Coffein als weiteren Zusatz, da sich in vielen pharmakologisch untersuchten Fällen gezeigt hat, dass der Coffeinzusatz zu einer Potenzierung der analgetischen Wirkung führt. Die Kombination der einzelnen Analgetica in einem Mittel führt dagegen nach der Bürgi'schen Regel nur zur Addition der Wirkung der Einzelbestandteile. Man spricht von additiver Wirkung, wenn für die einzelnen Komponenten eines Mischpräparates die gleiche Wirkungsweise und der gleiche Wirkungsort vorliegen. Potenzierung nimmt man dann an, wenn die Wirkungsweise und der Angriffspunkt für die einzelnen Stoffe nicht übereinstimmen. Der Vorteil solcher Arzneimischungen ist ausser der verstärkten analgetischen Wirkung eine geringere Toxizität der einzelnen Pharmaka, da diese in geringerer Dosierung den Kombinationspräparaten beigegeben werden können. Dagegen soll die Gefahr der allergischen Reaktionen erhöht sein. Eine erheblich gesteigerte, analgetische

Wirkung spricht E i c h h o l t z (7) den Kombinationen von Pyramidon mit Barbitursäure zu. Ein weiterer Vorteil liegt bei dieser Kombination darin, dass die schlafmachende Wirkung der Barbiturate durch Pyramidon weitgehend gemindert wird. Solche Mittel finden sich z.B. im Veramon (Veronal + Pyramidon), Compral (Voluntal + Pyramidon), oder Allional (Dial + Pyramidon). Für diese Gruppe von Mischanalgetica fand allerdings F r e u n d (10), dass die analgetische Wirkung bei Verbindungen von Antipyretica mit Barbitursäure herabgesetzt und weniger stark sei, als sie für die Antipyretica allein bestehe. Er konstatiert also auf Grund seiner Untersuchungen für diese Kombinationsgruppe anstelle eines Synergismus einen Antagonismus hinsichtlich der analgetischen Wirkung. Für die Kombination von Hypnotica mit Antipyretica gilt seiner Meinung nach ebenfalls wieder die Bürgi'sche Regel.

Die stärkste analgetische Wirkung fand H a f f n e r (14) bei seinen Versuchen 1929 bei der Kombination von Alkaloiden, wie Codein, Papaverin, Narkotin, mit Pyramidon. Er fand hier eine potenzierte analgetische Wirkung und zum Beispiel bei der Kombination mit Codein (Treupel, Gelonida) einen zusätzlichen, hustenstillenden Effekt, dagegen keine Euphorie oder suchtmachende Eigenschaften. F r e u n d (10) fand hier interessanterweise, dass z.B. folgende Zusammensetzung: 0,1 Pyramidon + 0,015 Codein die gleiche Wirkung habe, wie etwa 0,3 Pyramidon allein. Ein weiterer Zusatz von Codein bringt hier allerdings in seinen Versuchen keine weitere Steigerung der analgetischen Wirkung, wohl aber eine längere Wirkungsdauer. Die näheren Zusammenhänge für diese Erscheinung sind bisher noch ungeklärt.

Bei schweren und schwersten Schmerzzuständen sind aber auch nach dem heutigen Stande der Arzneimittelforschung noch immer das Morphin und seine Derivate in ihrem Grade der Schmerzlinderung von keinem anderen Mittel erreicht. Dolantin, ein Piperidinabkömmling, kommt dem Morphin sehr nahe in seiner analgetischen Wirkung, ohne aber den sedativen Effekt vom Morphin zu besitzen. Dafür allerdings wirkt es leicht spasmolytisch, weshalb es besonders bei Koliken (Niere, Galle) dem Morphin vorgezogen wird. Da das Morphin aber wegen seiner allgemein bekannten Nebenwirkung, der grossen Suchtgefahr mit ihren gefährlichen Folgen des geistigen und körperlichen Verfalls, in seiner Indikation sehr eingeschränkt bleiben muss, ist die Suche nach immer neuen analgetischen Substanzen und Verbindungen, die in ihrer Wirksamkeit dem Morphin möglichst nahe kommen, dabei aber ein Mindestmaß an unerwünschten Nebenwirkungen aufweisen sollen, u.a. eines der, die Arzneimittellindustrie meist beschäftigenden Anliegen.

Problemstellung

Der Acetanilidabkömmling Phenacetin wird in sehr vielen Schmerzmitteln heute verwendet. Phenacetin wirkt sehr gut analgetisch und, wie schon beschrieben, zusätzlich sedativ, und es gilt als eines der ungefährlichsten Mittel dieser Art. Allerdings gilt diese Ungefährlichkeit nur bei kurzzeitiger Anwendung. Man weiß heute, dass es nach längerer Einnahme von Phenacetin, von ungefähr 1 g pro die, wie beim Acetanilid, zu Methämoglobinbildung und ausserdem zu neurologischen Erscheinungen und interstitiellen Nephritiden kommen kann. Die Suche nach phenacetin-

freien analgetischen Verbindungen wurde durch diese Beobachtungen besonders gefördert. In neuerer Zeit wurde in verschiedenen europäischen Ländern ein äusserst gesteigerter Konsum an phenacetinhaltigen Präparaten beobachtet und es bestand auf Grund der oben angeführten Nebenerscheinungen besondere Veranlassung zur intensiven Suche nach anderen, ähnlich wirksamen, phenacetinfreien analgetischen Mitteln. Die Firma " Deutsche Hoffmann - La Roche GmbH " entwickelte im Zuge dieser Bestrebungen ein neuartiges, phenacetinfreies Kombinationsanalgeticum, dessen Erprobung hinsichtlich seiner analgetischen Wirksamkeit Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist.

Methoden zur Wirksamkeitsprüfung von Analgetica

Bei der immer wieder neuen Entwicklung und Zusammenstellung von Analgeticis ist die Prüfung dieser Mittel, wie aller anderen Pharmaka, in Bezug auf ihre Wirksamkeit und Nebenerscheinungen eine ebenso unumgängliche wie auch problematische Forderung. Problematisch ist die Untersuchung von Analgeticis besonders deshalb, weil der Schmerz- in seiner Gesamtheit ein ausserordentlich komplizierter Komplex- ein subjektives Symptom ist und als solches auch nur klinisch verwertet werden kann. Mit den entsprechenden kritischen Prüfmethoden und mit statistisch-mathematischer Bearbeitung lassen sich aber auch diesbezügliche Aussagen zensieren und zu einem brauchbaren Bild über das jeweilige Pharmakum zusammenformen.

Welchen Prüfungen wird ein Arzneimittel, also auch ein Analgeticum, auf dem Weg von seiner Entdeckung bzw. seiner Gewinnung bis zu seinem Einsatz durch den Arzt unterzogen? Die in einem entsprechenden Überblick von der Firma " B o e h r i n g e r , C.H.u.S o. h n "(6)

gegebene Einteilung erscheint mir hier als sehr übersichtlich. Dort wird dieser Prüfungsweg in vier Abschnitte eingeteilt. Am Beginn stehen die chemischen Prüfungen der Ausgangssubstanzen des neuen pharmazeutischen Forschungsprojektes, mit deren Hilfe die chemische Struktur zunächst einmal festgestellt werden kann. Ausserdem werden Prüfungen über die Reinheit der Substanz, sowie über die Stabilität und Verträglichkeit des Stoffes mit anderen Substanzen angestellt. Bei der zweiten Gruppe handelt es sich um Prüfungen in der Pharmakologie, Toxikologie und Biochemie. Hier wird der betreffende Stoff auf seine Hauptwirkungen hin untersucht, sowie die akute und chronische Toxizität ermittelt; letzteres geschieht im Tierversuch. So können bereits besonders toxische Substanzen aus dem Mittel eliminiert werden. Wird eine Substanz nach diesen vorangegangenen Prüfungen endgültig für eine klinische Prüfung empfohlen, tritt sie in das Stadium der sogenannten galenischen Entwicklung. Hier wird die Frage der Haltbarkeit des Stoffes, u.a. in Bezug auf seine Lagerung, Verpackung usw. untersucht. Weitere Bedeutung hat die Kontrolle der verschiedenen Arzneimittelformen, sowie die Überwachung der gesamten Produktion des Arzneimittels hinsichtlich seiner Güte und Unverwechselbarkeit, um die Einheitlichkeit von Produktionschargen zu gewährleisten. Der vierte Punkt schliesslich betrifft die klinische Testung eines Pharmakums. Hier gehen die Meinungen über die verschiedenen Wege zur Prüfung der Wirksamkeiten von analgetischen Substanzen ziemlich auseinander.

G o e t z l, B u r r i l u n d I v y (12) stellten 75 Methoden der Algesimetrie zusammen, wobei mechanische,

thermische, chemische und elektrische Reize zur Auslösung von Schmerzen an verschiedenen Stellen der Körperoberfläche, an Zähnen, Cornea und Muskeldienen. H a f f n e r (14) entwickelte eine Methode zur Überprüfung von schmerzstillenden Mitteln an Tieren, die richtungsweisend wurde. Von anderen Autoren wird seine Methode der Beurteilung der Reaktionen von Mäusen, denen ein Schmerzreiz mittels Klammer am Ohr bzw. Schwanz gesetzt wird, wegen Ungenauigkeit abgelehnt. Von allen diesen Untersuchungsmethoden hat sich die elektrische Reizung der Zahnpulpa wohl noch am besten bewährt, während die mechanischen und thermischen Reize nach F l e i s c h u. D o l i v i o (9) keine reproduzierbaren Werte ergeben. Eine neue Methode brachten hier K o l l u. R e f f e r t (21), die zur Messung analgetischer Wirkungen Untersuchungen über die Schwellenwertänderung bei elektrischer Reizung der Pulpa am Hundezahn durchführten. S c h r ö d e r (26) z.B. führte seine Untersuchungen über Reizschwellenerhöhung durch Analgetica am Kaninchenzahn durch.

Hier ergibt sich aber nun die grundsätzliche Frage nach der Brauchbarkeit der, in Tierexperimenten gewonnenen, Erkenntnisse und der Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf den Menschen. Sicher wird man nicht alle am Tier gewonnenen Resultate auf den Menschen übertragen können, und S t r a u b u. T r i e n d e l (30), die dieses Problem näher untersuchten, bejahen die Frage der Übertragbarkeit auch nur unter Vorbehalt wenn es gelingt, empfindlichere Testmethoden als die bisher verwendeten, zu entwickeln. F r e u n d (10) hält die Tierversuche für die Testung von Toxizität u.ä. für sehr wertvoll, lehnt sie aber für

die Beurteilung von Schmerzempfindungen ab. Er meint, in Übereinstimmung mit manchem anderen Autor z.B. B e e c h e r (2) und Mitarbeiter, und unsere Meinung ist entsprechend, es sei nur die klinische, am Menschen wahrgenommene Beobachtung schmerzstillender Effekte, bei schmerzhaften Erkrankungen, ausschlaggebend für die Beurteilung der Wirksamkeit eines Schmerzmittels. Häufig kommt es bei den Untersuchungen über die Reizschwellenerhöhung im Tierversuch mit den gleichen Mitteln zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Dies bedeutet, dass bei der Beurteilung und vor allen Dingen bei der Übertragung der gefundenen Werte auf den Menschen sehr vorsichtig vorgegangen werden muss. S t a r k e n s t e i n (29) lehnt entschieden die Testung von Analgetica im Tierversuch ab. Er sagt: " Der Schmerz sei ein subjektives Symptom, und die Schmerzäußerung liesse keinen Schluss auf die Intensität des Schmerzes zu." Er meint weiter: " Das Schmerzzentrum an der Basis des Zwischenhirns löst Abwehrreaktionen aus, die ohne Bewußtwerden des Schmerzes vor sich gehen, sogenannte Pseudoschmerzreflexe." Andererseits konnten nach S t a r k e n s t e i n (29) andere Autoren feststellen, dass die den Schmerz begleitenden, physischen Äusserungen, wie Schreien und Abwehrbewegung, an die Schmerzempfindung gebunden sind und nicht nur als Erscheinungen reflektorischer Art aufzufassen sind, womit die ganze Kompliziertheit des Schmerzkomplexes dargestellt ist. nach der Meinung S t a r k e n s t e i n s (29) werden die reflektorischen Vorgänge im Laufe der Entwicklung des Individuums im immer stärkerem Maße in der Grosshirnrinde gehemmt. Andererseits könnten bei

Ausfall dieser Hemmungen infolge Herabsetzung oder Fehlen des Bewußtseins diese Schmerzäusserungen verstärkt in Erscheinung treten. Die Unterschiede der Grosshirnfunktionen zwischen Tier und Mensch, ja innerhalb der Tierreihe selbst seien zu gross. Sogar innerhalb derselben Tierart seien die Hemmungen verschieden stark, so dass die vermeintlichen objektiven Antworten auf künstlich gesetzte Schmerzreize keine Beurteilung der Wirksamkeit eines Analgeticums und erst recht keine Übertragung auf den Menschen zulassen. Weitere Ablehnung findet die Methode der Schwellenwertbestimmung mit Substanzen, deren analgetische Wirkung am Menschen bereits feststeht. Nach S t a r k e n s t e i n (29) bedeutet das, dass grundsätzliche Wesen des Schmerzes, nämlich seine Subjektivität zu verkennen. H e i n r o t h (17), (18) bereits führte Reizschwellenmessungen am menschlichen Zahn durch. Als eine der ersten wohl untersuchten H a r r i s u. B r a n d e l (16) die Reizschwellenänderung der menschlichen Zahnpulpa bei der Prüfung von verschiedenen Analgetica. In neuerer Zeit werden nun immer wieder diese Reizschwellenmessungen am menschlichen Zahn von zahlreichen Autoren zur Überprüfung der Wirksamkeit neuer, oder auch bekannter, analgetischer Substanzen herangezogen. Viele dieser Autoren lehnen sich dabei in ihren Versuchsanordnungen an die von K o l l u. R e f f e r t (21) angegebene Methode an, unter anderem H a r n i s c h (15), L e t t e r m a n n (24), E n g e l t e r - H a r n i s c h - M a r t i n (8) und B l o c k u. R i e t h e (5). Bei all diesen verschiedenen Modifikationen der einzelnen Methoden

steht unserer Ansicht nach u.a. das Problem einer geeigneten Elektrode im Vordergrund.

K r ö n c k e (22) wie auch S c h ü l e (27) bedienen sich bei der Schmerzerzeugung an der Zahnpulpa, durch elektrische Impulse, des Gleichstroms und stehen damit im Widerspruch zu anderen Autoren wie E n g e l t e r - H a r n i s c h - M a r t i n (8), die den Gebrauch von Gleichstrom, wegen seines Polarisisationseffektes und der anästhetisierenden Wirkung am Dentin und der damit verbundenen Nichtreproduzierbarkeit der Reizschwellenwerte, ablehnen. Es sei denn, man verwende einen rechteckigen Gleichstromimpuls bei einem Gerät mit sehr hohem Innenwiderstand, so dass der Reizstrom vom Widerstand des Zahnes und der Elektrode weitgehend unabhängig wird. Interessant hinsichtlich der Prüfung von Schwellenwertänderungen am menschlichen Zahn, nach Einnahme von Analgeticis, sind die Untersuchungsergebnisse von G e f f e r t (11). Er fand, dass seine Resultate mit denselben Versuchspersonen und unter gleichen Versuchsbedingungen nach 1 - 3 Monaten nicht mehr reproduzierbar waren. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen B e r n h a r d t u. M a r t i n (4), und S c h ö n (25) zitiert Harris, Blokkus u.a., die nach Gabe von analgetischen Mitteln, in ihren Versuchen am menschlichen Zahn, überhaupt keine Erhöhung der Reizschwelle feststellen konnten. Sie stehen damit in krassem Widerspruch zu den Autoren, die Veränderungen bei den Messungen des Schmerzschwellenverlaufes beobachteten. Die Widersprüchlichkeiten, die sich hier ergeben, lassen uns diese Art der Prüfungen von Arzneimittelwirksamkeiten als nicht ausreichend

erscheinen. Wir können aus all dem Geschilderten erkennen, welche Schwierigkeiten sich auftun bei den Versuchen, geeignete Methoden zur vergleichenden Objektivierung der analgetischen Wirkung von Schmerzmitteln zu finden. Sehr wichtig scheint uns hier die Empfehlung von B e r n h a r d t u. M a r t i n (4) zu sein, die genannten Methoden der Reizschwellenmessung an der menschlichen Zahnpulpa auf die Testung von Injektionsanästhetika zu beschränken, da hier mit einem deutlicheren Anstieg der Reizschwelle in Abständen von Minuten zu rechnen ist. Dagegen wird eine Reizschwellenerhöhung nach oraler Applikation eines Analgeticums sehr viel langsamer eintreten. Die letztgenannten Autoren fanden bei ihren Untersuchungen mit Analgetica nur geringfügige Reizschwellenanhebungen und kamen auch dann nur zu befriedigenden Resultaten, wenn die zu testenden Analgetica keine grossen Wirkungen auf das Zentralnervensystem ausübten, da die Probanden bei zentral dämpfenden Stoffen kleine Reizschwellenerhöhungen nicht zu registrieren vermochten. Noch ein anderes Problem muss hier erwähnt werden, auf welches ausser anderen Autoren, vor allem B e e c h e r (2) immer wieder hinweist, und zwar spricht er auf die Diskrepanz an, die offenbar wird bei den Vergleichen der bei künstlich erzeugten Schmerzreizen erzielten Resultate mit den in praxi beobachteten analgetischen Wirkungen. Seiner Meinung nach bestehen Unterschiede in der Leitung und Beantwortung künstlich gesetzter Schmerzreize und pathologischer Schmerzzustände. Er folgert, subjektive Antworten müssten an Menschen studiert werden, bei denen sie pathologischerweise entstünden und

nicht an solchen, bei denen sie experimentell zuwege gebracht würden. B e e c h e r (2) und Mitarbeiter glauben, dass z.B. die psychische Komponente bei pathologischen Schmerzzuständen von einem Grad sei, der experimentell nicht adaequat erreicht werden könne. Die Meinung von T s c h a m e r u. M ü h l e m a n n (31) entspricht der unsrigen und sei dazu noch in diesem Zusammenhange angeführt: " Eine Interpretation des unterschiedlichen Effektes zwischen verschiedenen Präparaten darf nicht ohne weiteres zu dem Schluss führen, dass das eine dem anderen in der Schmerzbekämpfung überlegen sei. Es wird lediglich gezeigt, dass die Reizschwelle der klinisch gesunden Pulpa durch einige Präparate stärker verändert wird als durch andere. Erst ausgedehnte Untersuchungen im Hinblick auf die Beeinflussung von spontanen Schmerzzuständen können darüber vielleicht bessere Aufschlüsse geben."

Zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Analgeticums und damit seines praktischen Wertes für den Gebrauch am schmerzleidenden Patienten ist letzten Endes die klinische Erprobung, unter Beachtung des pathologischen Schmerzzustandes, ausschlaggebend. Hierbei ist uns die Subjektivität der Aussagen der Patienten bewusst, die aber ja nie bei Schmerzreaktionen ausgeschlossen werden kann, sondern im Wesen des Schmerzes liegt. Um hier zu einer grösstmöglichen Objektivität in der Beurteilung eines Analgeticums, wie übrigens aller anderen Pharmaka auch, zu gelangen, ist heutzutage die Verwendung eines Placebo - Präparates bei allen Arzneimittelproben zu einer allgemein anerkannten Voraussetzung geworden.

Es ist keine Frage, dass der Erfolg einer Behandlung mit einem Medikament zu einem sehr grossen Teil von dessen Wirkung auf die psychische Komponente einer Krankheit abhängt. Es wird immer wieder auf den hohen Grad von Suggestion hingewiesen, den eine Verabreichung von Tabletten an sich schon in sich birgt, und jeder Arzt wird durch eigene Erfahrung diesen Satz nur unterstreichen können. Welch grosse Bedeutung das Placebo in der Heilkunde schlechthin erlangt hat, wird uns klar, wenn wir hören, dass B e e c h e r (3) und Mitarbeiter in Amerika in sehr ausgedehnten Untersuchungen feststellen konnten, dass 30 bis 40% der Menschen bei Kopfschmerzen aber auch bei postoperativen Wundschmerzen auf Gabe eines indifferenten Mittels (Kochsalzlösung u.a.) positiv reagierten. Ebensoviele Asthmatiker wurden von ihren Anfällen durch Placebos befreit. B e e c h e r (3) stellte fest, dass bei postoperativen Wundschmerzen eine effektive Besserung der tatsächlichen, physiologischen Schmerzen durch Placebo-Gabe erreicht werden kann. Es ist ein Irrtum zu glauben, wie es noch heute sehr oft der Fall ist, es handele sich bei solchen positiv reagierenden Menschen um Neurotiker oder Hysteriker. Ebenso ist bewiesen, dass es keine Frage des Intelligenzgrades der einzelnen Menschen ist, sondern vielmehr des Vertrauens zu dem Behandler und des Glaubens an seine Therapie. Über dieses nicht zu unterschätzende Problem und die "magische" Arzt - Patienten - Beziehung wird in trefflicher Weise von J o r e s (19) berichtet. Sehr interessant ist die Beobachtung von B e e c h e r (3), dass Placebos weit wirkungsvoller in seinen Versuchen waren, wenn

es darum ging, schwerere Situationen wie postoperative, schwere Wundschmerzen z.B., zu lindern, als leichtere. Er kam zu subjektiv als auch objektiv weit günstigeren Placebowirkungen, wenn der Stress, wie Schmerz und Angst, besonders gross war. L a s a g n a et.al. (23) sahen in ihren Untersuchungen, dass Placebogaben weniger wirkungsvoll waren bei Patienten, die mehrere, z.B. 3, 4, 5 Placebodosen erhielten, und deren Schmerzen von längerer Dauer waren. Wie äusserordentlich wichtig die Verwendung eines Leerpräparates zur Kontrolle der psychologischen Komponente bei der klinischen Arzneimittelprüfung ist, zeigt folgende Feststellung B e e c h e r s (3) und anderer. So konnten nicht nur heilende, sondern auch toxische Placebowirkungen beobachtet werden, u.a. trockener Mund, Nausea, Kopfweg, Müdigkeit, bei einigen Patienten Stomatitis medikamentosa, Urticaria, Diarrhoe, gastrische Erscheinungen oder z.B. ein angioneurotisches Oedem der Lippen. Diese Erscheinungen verschwanden nach Absetzen des Placebomittels. Hier wird die Wichtigkeit des Placebos für die objektive Beurteilung eines zu untersuchenden Pharmakons offenkundig, um eine echte pharmakologische Wirkung vom Suggestionseffekt zu unterscheiden.

Der Bedeutung wegen seien hier nochmals die Gründe für den Gebrauch eines Placebos nach B e e c h e r (3) angeführt. 1. Als psychologisches Instrument bei der Behandlung von Geisteskranken. 2. Als Zuflucht des gequälten Arztes bei neurotischen Patienten. 3. Um den echten Effekt eines Medikamentes vom eingebildeten zu trennen. 4. Um Vorurteilen zu begegnen, sowohl beim Patienten als auch beim Arzt. 5. Als wichtiges

Werkzeug beim Studium des Wirkungsmechanismus eines Medikamentes.

Als selbstverständlich sollte heute im Sinne der Vorurteilslosigkeit die Forderung des doppelten Blindversuches gelten, d.h. weder Arzt noch Patient dürfen wissen, um welches Präparat es sich handelt. G o l d (13) berichtete auf einer Konferenz über einen einfachen Blindversuch mit Khellin bei angina- pectoris. Die Mehrzahl der Patienten sprach hierbei auf Khellin gut, auf Placebo weniger gut an. Der Versuch wurde anschliessend von demselben Arzt im doppelten Blindtest wiederholt. Jetzt wirkte Khellin und Placebo gleich gut. Es kommt hier ganz klar zum Ausdruck, dass zur Objektivierung von Arzneimittel- effekten nur die im doppelten Blindversuch durch- geführte Erprobung ausschlaggebend sein kann. Zu- sammenfassend sind folgende Punkte bei der klini- schen Testung von Medikamenten als notwendig zu beachten: Doppelblindtechnik, Verwendung von Placebo, wahllose Verteilung, der Gebrauch von vergleichenden Tatsachen, d.h. die Tabletten z.B. sollen an demsel- ben Patienten erprobt werden, und schliesslich die auch schon früher erwähnte, exakte, mathematisch - statistische Auswertung der Resultate.

Unter Berücksichtigung all dieser Gesichtspunkte wurde in der vorliegenden Arbeit die klinische Un- tersuchung des, von der Firma " Deutsche Hoffmann - La Roche GmbH " uns zur Testung übergebenen, neuen analgetischen Präparates am Patienten durchgeführt, weswegen es uns nicht unwesentlich erschien, auf die Tatsachen und Möglichkeiten in der Arzneimittel- forschung etwas näher einzugehen.

Pharmakologie des vorliegenden, zu prüfenden
Präparates

Bei dem vorliegenden Präparat, welches z.Zt. noch unter der vorläufigen Bezeichnung seiner Versuchsnummer Ro 4-5000/14 läuft, handelt es sich um ein neues, analgetisch wirksames Kombinationspräparat, das weder Phenacetin noch ein Hypnoticum enthält. Ro 4-5000/14 weist folgende Zusammensetzung auf:

60 mg Ro 4-1778/1

5 mg Ro 5-2092

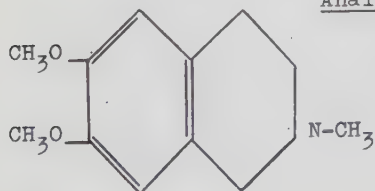
250 mg Propyphenazon

50 mg Coffein

Bei Ro 4-1778/1 handelt es sich um ein Isochinolin-derivat, das sowohl chemisch als auch pharmakologisch einen neuen Typus eines Analgeticums darstellt und in keiner Beziehung eine Verwandtschaft mit Phenacetin aufweist. Obwohl es kein ausgesprochenes Spasmolyticum ist, hat die Verbindung doch eine gewisse Wirkung auf Spasmen der glatten Muskulatur. Bei einer Prüfung am National Institute of Mental Health, Lexington/USA konnten keinerlei toxische Nebenwirkungen und Erscheinungen einer Gewöhnung oder gar Sucht festgestellt werden.

Eine eigentliche antiphlogistische und antipyretische Wirksamkeit besitzt Ro 4-1778/1 nicht.

Analgeticum Ro 4-1778



(p-Chlor.phenäthyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydrochlorid



Präparat Ro 5-2092 ist eine sedativ wirksame Komponente in diesem Kombinationsanalgeticum. Bisher wurden hierzu fast nur Stoffe aus der Reihe der Barbiturate und anderer Hypnotica herangezogen. Diese Kombinationen sind jedoch häufig mit Nebenerscheinungen in Form von Müdigkeit und Somnolenz verbunden. Im Gegensatz dazu weist Ro 5-2092 in unserem vorliegenden Mischpräparat keinen hypnotischen Effekt auf.

Das Pyrazolonderivat Propyphenazon (Isopropylantipyrin) zeichnet sich durch eine schwache analgetische, mittlere antiphlogistische und starke antipyretische Wirksamkeit aus. Im Gegensatz zum chemisch nah verwandten Pyramidon wurde nach Propyphenazon bisher weder bei Verwendung als Einzelpräparat noch in Kombinationspräparaten Agranulozytose festgestellt. Soweit eine Agranulozytose Pyrazolon-bedingt ist, ist sie spezifisch an die Struktur von Pyramidon gebunden und wird durch andere Pyrazolonderivate nicht oder weit weniger häufig ausgelöst. Nach Propyphenazon wurde sie jedenfalls, wie gesagt, noch nie beobachtet.

Durch Zusatz von Coffein in analgetischen Mitteln wird, wie schon anfangs berichtet, auf bisher allerdings noch ungeklärte Weise eine Potenzierung der analgetischen Wirksamkeit erreicht. Ausserdem wurde über die Gefäßwirkung des Coffeins gesprochen, auf Grund deren man eine direkte Beeinflussung dieses Stoffes auf den Kopfschmerz annimmt. Coffein ist aus diesem Grunde Bestandteil vieler Schmerzmittelkombinationen.

Klinische Untersuchung des Analgeticums Ro 4-5000/14

Planung und Durchführung:

Da das Hauptanwendungsgebiet der leichten bis mittleren Analgetica bekanntermaßen das Kopfweh sowie der Zahnschmerz darstellen, sollte auch das Präparat Ro 4-5000/14 in diesem Test hauptsächlich hinsichtlich seiner analgetischen Wirksamkeit bei Schmerzen im Kiefer- Kopfbereich untersucht werden. Inwieweit diese schmerzstillende Wirkung z.B. durch Muskelrelaxierung, allgemeine Sedierung oder durch Wirkung auf die Gefäße u.ä., auf Grund der spezifischen Effekte der Einzelkomponenten des Mittels, resultiert, ist naturgemäss nicht Gegenstand dieser Untersuchung, bei der es auf die Prüfung schmerzstillender Wirksamkeit schlechthin ankommt.

Es wurde unter Zuhilfenahme der Doppelblindtechnik gearbeitet, wo also ausser dem Patienten auch dem Untersucher das jeweils verabreichte Medikament unbekannt war. Ausser dem zu untersuchenden Stoff wurde ein Placebo verwendet und als Vergleichspräparat zum phenacetinfreien, neuen Mittel, das bekannte, analgetisch gut wirksame und phenacetinhaltige Saridon[®]. Saridon[®] enthält pro Tablette 150 mg 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-pyrazolon-(5), 250 mg Phenacetin, 30 mg Coffein. Alle drei Tablettenarten, mit A, B und C gekennzeichnet, die uns freundlicherweise von der Firma " Deutsche Hoffmann-La Roche GmbH " zur Verfügung gestellt wurden, entsprachen einander exakt in Form, Grösse und Farbe, so dass also vom Äusseren her kein Unterschied sichtbar war.

Im Hinblick auf die später notwendige, statistische Auswertung wurde von vornherein eine Form der Ver -

suchsanordnung und Applikation gewählt, die bei allem Wissen um die subjektiv gefärbte Art solcher Versuche und gerade darum, eine grösstmögliche Genauigkeit in Bezug auf die Vergleichbarkeit erreichen liess. Es ist nämlich wichtig, dass die Tabletten an einer Person untersucht werden, d. h. es soll jeweils derselbe Patient alle drei Tabletten appliziert bekommen. Damit ist ein wichtiger Störfaktor für die Statistik, die Individualität der verschiedenen Patienten und eben damit ihr evtl. unterschiedliches Ansprechen auf die einzelnen Tabletten, berücksichtigt bzw. ausgeklammert. Hier machten wir nun die Erfahrung, dass es bei den uns zur Verfügung stehenden Patienten, d. h. auf Grund der Art der gemachten Eingriffe und den daraus resultierenden Schmerzzuständen, Schwierigkeiten in der Verabreichung aller drei Tabletten gab. Es stellte sich nämlich heraus, dass ein grosser Teil unserer Patienten, nachdem sie durch die erste Tablette Schmerzlinderung hatten, anschliessend gar keine Schmerzen mehr verspürten, oder aber keine so grossen und oft keine zweite Tablette mehr brauchten. Bei den Patienten, die, nachdem die Wirkung der ersten Tablette nachgelassen hatte, gleichermaßen von Schmerzen geplagt wurden und eine zweite Tablette verlangten, waren dann in den meisten Fällen die Schmerzen nach der ersten Nacht entweder verschwunden, oder so gering geworden, dass die dritte Tablette am nächsten Tag nicht mehr genommen wurde. Nachdem also die postoperativen, ersten heftigen Schmerzen abgeklungen waren, war bei den meisten Patienten keine weitere analgetische Behandlung nötig und im Hinblick auf die Exaktheit der Aussage für den Versuch auch nicht

ratsam. Wenn die Schmerzen nach einiger Zeit physiologischerweise geringer werden, ist keine genaue Vergleichsmöglichkeit mehr mit den erstgegebenen Medikamenten gewährleistet. Da es sich bei den meisten unserer Probanden um Patienten mit akuten, kurzzeitigen Schmerzzuständen und nicht mit chronischen, schmerzhaften und länger dauernden Leiden handelt, entschlossen wir uns, die Versuchsreihen in 6 Gruppen, wie folgt aufzuteilen. Es wurden die Gruppen A - B, B - A, A - C, C - A, B - C, C - B gebildet. Bei dieser Gruppeneinteilung werden also jeweils zwei Tabletten an einem Patienten erprobt; und zwar wird jeweils jede der drei Tablettenarten einmal als erste Medikation, und jede einmal als zweite Tablette verabreicht, sodass hier eventuelle Abhängigkeiten in Bezug auf die Reihenfolge der Tablettengabe berücksichtigt sind. Es ergibt sich bei dieser Aufteilung eine gute Vergleichsmöglichkeit, da immer zwei Tabletten an demselben Patienten geprüft werden können, und die vorher angesprochene Individualität so ausgeschaltet ist. Als Einzeldosis wurde in allen Fällen jeweils eine Tablette gegeben.

Das Auflösungsvermögen der Tabletten in Wasser verhielt sich nach unserer Überprüfung verschieden. Tablette A zerfiel sehr rasch und vollständig, Tablette B löste sich kaum und musste zerstampft werden, Präparat C löste sich etwas besser als B, musste aber auch zerdrückt werden, um sich vollends im Wasser aufzulösen. Bei Patienten, die angaben, keine Tabletten schlucken zu können, lösten wir diese aus vorstehendem Grunde vorher selbst auf.

Alle Probanden waren stationäre Patienten der chirurgischen Abteilung der Erlanger Universitäts-Kieferklinik, bei denen kleinere bis mittlere kieferchirurgische Eingriffe vorgenommen wurden. Es wurden solche Patienten ausgewählt, bei denen es sich um ziemlich gleichartige Eingriffe handelte, und auch die Beschwerden nach der Erfahrung, wenn man das überhaupt so sagen kann, ungefähr gleichwertig zu erwarten waren. Jedenfalls kann man wohl die ersten postoperativen Phasen einer einfachen Zahnextraktion und einer Kieferresektion mit nec dissection z. B. nicht miteinander vergleichen. In Frage kamen Probanden, bei denen folgende chirurgische Eingriffe vorgenommen worden waren: operative Entfernung von verlagerten Zähnen, Zystenoperationen, Kieferhöhlenoperationen, Therapie von Kieferfrakturen, praeprothetische Operationen, schwierigere und multiple Extraktionen, Behandlung von Kiefergelenkbeschwerden, sowie von infizierten Alveolen und andere ähnliche kieferchirurgische Maßnahmen. Die Tabletten wurden jeweils postoperativ gegeben bei Schmerzangaben, die auch objektiv gesehen, physiologischerweise zu erwarten waren. Nach S c h ö n (25) ist es nicht möglich, zukünftige Schmerzen, die nach einem Eingriff auftreten könnten, durch ein Analgeticum prophylaktisch zu verhindern, sondern lediglich damit bestehende Schmerzen zu beseitigen bzw. zu lindern oder zu verkürzen. Um von einer möglichst kritischen Basis ausgehen zu können und zur besseren Kontrolle und Überwachung ist die Heranziehung stationärer Patienten für den Test notwendig. Es gelingt so einigermaßen, gleiche Bedingungen für die verschiedenen Versuchsreihen

zu erhalten. Die ausgesuchten Probanden durften während der Zeit des Versuches keinen Alkohol zu sich nehmen, ebenso war ihnen das Rauchen untersagt. Patienten, die nach der Einnahme einer Tablette geschlafen hatten, wurden wegen der dann später ungenauen Angaben betreffs Wirkungseintritt oder Intensität grundsätzlich nicht für den Versuch verwendet.

J o r e s (20) kam in einer Untersuchung über den tagesperiodischen Wechsel bei der Schmerzempfindung zu der Feststellung, dass bei Schmerzzuständen mit einer Steigerung der subjektiven Schmerzempfindung am Nachmittag zu rechnen ist. Er fand einen Anstieg der Schmerzempfindlichkeit im Laufe des Tages, der dann gegen 18 Uhr seinen Höhepunkt erreichte. Anschliessend kam es zu einem ziemlich raschen Abfall und einem gleichbleibenden Niveau in der Nacht, das unter dem des Tages lag. Auf der anderen Seite beobachtet man in der Praxis, dass von vielen Patienten Schmerzen gerade während der Nachtzeit am stärksten empfunden werden. Das lässt sich mit J o r e s (20) folgendermaßen erklären, dass die Tagesperiodik nur gewisse Dispositionen schafft, im übrigen aber in der Entwicklung einer Krankheit und so auch beim Schmerz, als ein Grundelement der Krankheitsempfindung, keine Gesetzmäßigkeiten zu erwarten sind. Es spielt also auch hier die Individualität des Einzelnen eine Rolle. Wir entschlossen uns, die Tabletten bei dem jeweiligen Patienten nur tagsüber einzusetzen und nur die hier während des Tages gemachten Erfahrungen zu verwerten. Bei der Aussage der Probanden wurde auf grösste Exaktheit Wert gelegt und jede Ungenauigkeit oder Unklarheit in den Angaben der Patienten, bezüglich

der Zeiten oder des Wirkungseffektes überhaupt, führten zur Eliminierung des Betreffenden. Patienten, die in irgendeiner Weise den Eindruck einer psychischen oder sonstigen Alteration machten, und Zweifel an der Brauchbarkeit ihrer Aussagen aufkommen liessen, wurden aus der Versuchsreihe ausgeschlossen bzw. von vornherein nicht mit einbezogen.

Bei der Untersuchung des Analgeticums kam es uns einmal auf die Zeit an, die nach der Einnahme der Tabletten bis zu ihrem Wirkungseintritt verging, sowie auf die anschliessende Wirkungsdauer. Ein weiterer wichtiger Faktor zur Beurteilung der Wirksamkeit ist die jeweilige Wirkungsintensität eines Mittels. Wir unterschieden bei unserer Einteilung in Intensität 1, 2, 3, wobei 1 guter Effekt, 2 mittel bis mäßig und 3 negativ bedeuteten. Aus den Tabellen 1 - 6 ist zu ersehen, wie für alle 6 Gruppen die von den Patienten gemachten Angaben festgehalten wurden.

Unter Anlegen der oben angeführten Maßstäbe, um zu möglichst genauen Angaben zu kommen, blieben von den etwa zweihundert mit Tabletten in den aufgezeigten jeweiligen Gruppen versorgten Patienten letztlich neunzig, deren Aussagen für die statistische Zusammenfassung herangezogen wurden. Die Angaben der anderen Patienten schieden, wie gesagt, gleich aus, wenn sich irgendwelche Unregelmäßigkeiten (Alkoholica, Nikotin usw.) feststellen liessen, oder die Angaben nicht präzise gemacht werden konnten. Zu erwähnen wäre noch, dass schon infolge der Verwendung eines Placebos gewisse Rücksicht auf die Patienten genommen werden musste. In den Fällen, in denen nach 45 Minuten nach Einnahme einer Tablette

kein analgetischer Effekt laut Angabe des Patienten eingetreten war, wurde eine andere Tablette verabreicht und das betreffende Mittel als wirkungslos notiert. Ausserdem wurde darauf geachtet, ob irgendwelche Nebenerscheinungen auftraten.

Pat.	A			B		
	Wirkungs-			Wirkungs-		
	Eintritt min.	Dauer Std.	Intens. Grad	Eintritt min.	Dauer Std.	Intens. Grad
1.)	10	2	1	20	1 1/2	1
2.)	15	4	1	25	3 1/2	1
3.)	10	1	1	10	1	1
4.)	30	1	1	Ø	Ø	3
5.)	10	4 1/2	1	10	Ø	1
6.)	10	2 1/2	1	10	4	1
7.)	30	24	1	20	Ø	1
8.)	30	2	1	30	5	1
9.)	15	3	1	15	8	1
10.)	15	3	1	15	5	1
11.)	15	5	1	15	4	1
12.)	15	4	1	30	8	1
13.)	10	1	1	Ø	Ø	3
14.)	10	3 1/2	1	5	4	1
15.)	15	3 1/2	1	15	3	1
16.)	30	4	1	20	1	1

Tabelle 1

Pat.	B			A		
	Eintritt min.	Dauer Std.	Intens. Grad	Eintritt min.	Dauer Std.	Intens. Grad
1.)	20	1	1	15	1	1
2.)	30	1	1	15	2 3/4	1
3.)	45	4 1/2	1	30	∞	1
4.)	10	2 1/2	1	10	4	1
5.)	45	3 1/2	1	30	∞	1
6.)	10	1	1	10	3 1/2	1
7.)	10	1	1	10	1 1/2	1
8.)	15	2 1/2	1	15	3 1/2	1
9.)	10	24	1	10	24	1
10.)	30	1	1	20	3	1
11.)	∅	∅	3	5	∞	1
12.)	15	2	1	30	4	1
13.)	10	1 1/2	1	5	1 1/2	1
14.)	30	2 1/2	1	30	3	1
15.)	45	2	1	30	8	1
16.)	10	4	1	10	5	1
17.)	10	2	1	10	3	1
18.)	15	4	1	15	∞	1

Tabelle 2

Pat.	A			C		
	Eintritt min.	Dauer Std.	Intens. Grad	Eintritt min.	Dauer Std.	Intens. Grad
1.)	15	1 1/4	1	∅	∅	3
2.)	15	3 1/2	1	30	2	1
3.)	10	1	1	∅	∅	3
4.)	30	2	1	30	1	2
5.)	15	1 1/2	1	10	2	1
6.)	15	1	1	20	1	2
7.)	10	3 1/2	1	20	1	2
8.)	20	2	1	∅	∅	3
9.)	10	2 1/2	1	30	2	1
10.)	10	4	1	15	4	1
11.)	15	4	1	30	3	1
12.)	15	3 1/2	1	45	1	1
13.)	10	3	1	15	2	1
14.)	15	1	1	15	1	1
15.)	10	2	1	∅	∅	3
16.)	∅	∅	3	∅	∅	3

Tabelle 3

Pat.	C			A		
	Wirkungs-			Wirkungs-		
	Eintritt min.	Dauer Std.	Intens. Grad	Eintritt min.	Dauer Std.	Intens. Grad
1.)	30	1	1	20	3	1
2.)	Ø	Ø	3	5	∞	1
3.)	30	2	2	20	10	1
4.)	Ø	Ø	3	10	∞	1
5.)	Ø	Ø	3	10	2	1
6.)	20	3	2	20	5	1
7.)	Ø	Ø	3	20	5	1
8.)	20	3	1	20	5	1
9.)	10	5	1	10	∞	1
10.)	Ø	Ø	3	15	∞	1
11.)	Ø	Ø	3	15	3 1/2	1

Tabelle 4

Pat.	B			C		
	Wirkungs-			Wirkungs-		
	Eintritt min.	Dauer Std.	Intens. Grad	Eintritt min.	Dauer Std.	Intens. Grad
1.)	30	5	1	Ø	Ø	3
2.)	15	4	1	20	3	2
3.)	10	3	1	Ø	Ø	3
4.)	10	3	1	20	3	1
5.)	15	2	1	15	1 1/4	1
6.)	45	3	1	Ø	Ø	3
7.)	15	3	1	20	1 1/4	2
8.)	10	1	1	Ø	Ø	3
9.)	20	3	1	20	∞	1
10.)	30	3	1	30	3	2
11.)	10	10	1	20	5	2
12.)	15	2 1/2	1	20	2 1/2	1
13.)	30	4	1	30	1	1
14.)	30	6	1	30	5	1
15.)	30	3	1	15	4	1

Tabelle 5

Pat.	C			B		
	Wirkungs-			Wirkungs-		
	Eintritt min.	Dauer Std.	Intens. Grad	Eintritt min.	Dauer Std.	Intens. Grad
1.)	Ø	Ø	3	30	2	1
2.)	Ø	Ø	3	10	4 1/2	1
3.)	Ø	Ø	3	20	∞	1
4.)	30	3	2	20	3 1/2	1
5.)	Ø	Ø	3	20	∞	1
6.)	15	1	1	15	1 1/2	1
7.)	10	5	2	10	∞	1
8.)	Ø	Ø	3	10	∞	1
9.)	Ø	Ø	3	Ø	Ø	3
10.)	30	4	1	15	8	1
11.)	Ø	Ø	3	15	3	1
12.)	20	2	1	15	3	1
13.)	10	2	1	10	3	1
14.)	20	3	1	30	1/2	1

Tabelle 6

Statistik und Ergebnis

Nach Abschluss des Versuches wurden die verschiedenen Angaben zunächst für jede der 6 Gruppen statistisch ausgewertet. Bei der von uns gewählten Form der Gruppeneinteilung, die ja von vornherein im Hinblick auf die Auswertung so geschah, ist die Methode des sogenannten Zeichentestes besonders geeignet. Dies ist eine relativ neue Methode, die von der W a e r d e n u. N i e r v e r g e l t (32) angaben, und welche gerade bei diesem Vergleich von je 2 Tabletten den Vorteil der verhältnismäßig einfachen und schnellen Berechnung für sich hat, auf durchaus exakter und statistisch einwandfreier Grundlage. Für die Gruppe A - B, wo also die Tablette A vor B gegeben wurde, kam im Punkte Wirkungseintritt kein statistisch signifikanter Unterschied heraus. Für die

gleiche Gruppe trat für die Wirkungsdauer ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen A und B zutage. In der Gruppe B - A, wo B als erste Tablette verabreicht wurde, war mit einer Sicherheit von mehr als 95% statistisch festgestellt, dass A eine kürzere Eintrittszeit als B hatte. Für die Wirkungsdauer in dieser Gruppe ergab sich mit mehr als 99% statistischer Sicherheit eine längere Wirkungsdauer für die zweitgegebene Tablette A. In der Gruppe A - C erhielten wir folgendes Ergebnis. Der Wirkungseintritt war hier mit 99% Sicherheit bei der erstgegebenen Tablette A kürzer als bei Tablette C. Ebenfalls war die Dauer der Wirkung mit 99% Sicherheit bei A länger als bei C. Wurde C vor A appliziert, ergab sich auch hier eine kürzere Wirkungseintrittszeit für A und zwar mit mehr als 99% Sicherheit. Die Wirkungsdauer war in dieser Gruppe C - A ebenfalls mit mehr als 99% Sicherheit länger für die zweitgegebene Tablette A. Bei der Versuchsreihe B - C ergab die Auswertung folgendes Bild. Für die Zeit, die bis zum Wirkungseintritt der Tabletten verging, konnte mit 99%iger statistischer Sicherheit eine geringere Eintrittszeit für Tablette B im Vergleich zu C festgestellt werden. Bei der Überprüfung der Wirkungsdauer wurde mit mehr als 95% statistischer Sicherheit eine längere Zeit für B gefunden. Bei dem Vergleich in der Gruppe C - B ergab sich in Bezug auf die Wirkungseintrittszeit mit mehr als 98% Sicherheit, dass die zweitgegebene Tablette B in kürzerer Zeit einen Effekt aufwies; und bei der Wirkungsdauer kam mit mehr als 99%iger Sicherheit eine längere Wirkungszeit für B heraus, im Vergleich zur erstgegebenen Tablette C.

In den Fällen, in denen die Wirkungsintensität einen schlechteren Grad erreicht hatte als die Vergleichstablette, wurden die Werte für die Eintrittszeit und Wirkungsdauer dieser Tabletten bei der statistischen Bewertung, unter Berücksichtigung dieses Qualitätsmankos, von vornherein als negativ gegenüber den Werten der anderen Präparate mit besserem Intensitätsgrad gewertet. Zum Beispiel wurde in Gruppe B - C für den Patienten Nr. 10 der gleiche Wert für die Wirksamkeitsdauer erreicht. Nach Tablette C wurde aber nur eine mäßige schmerzlindernde Wirkung erzielt, ausgedrückt durch Intensitätsgrad 2. Bei der Auswertung wurde daher der Wert von C gegenüber dem von B als negativ angesetzt.

Mit der bekannten und gebräuchlichen χ^2 -Methode in der Statistik haben wir eine Kontrollberechnung bezüglich der Eintrittszeiten und Wirkungsdauer der drei verschiedenen Tabletten A, B, C durchführt; und zwar haben wir hier die Werte für die Eintrittszeit und Wirkungsdauer für A, B, C absolut genommen, d.h. die Zeiten für A aus allen Gruppen, wo A gegeben wurde, für B aus allen Gruppen, wo B gegeben wurde und für C, aus allen Gruppen, wo C gegeben wurde untereinander verglichen. (Siehe Tabelle 7 u.8) Allerdings ist hier die bei der Statistik mit dem Zeichentest erreichte Ausschaltung der Individualität, auf Grund des in vergleichenden Gruppen an einem Patienten vorliegenden Materials, bei dieser Berechnung wohl nur noch implizit berücksichtigt. Die oben angeführten Ergebnisse der ersten statistischen Auswertungen werden durch die Resultate dieser Berechnungen insofern unterstrichen und bestätigt, als mit mehr als 99,9%iger Sicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A und

B einerseits und C andererseits, sowohl in Bezug auf die Eintrittszeiten als auch die Wirkungsdauer gefunden wurde. Zwischen den Gruppen A und B liess sich bei dieser Berechnung wiederum kein, mit statistischer Sicherheit zu belegender Unterschied feststellen, weder für die Eintrittszeiten noch für die Wirkungsdauer, womit also eine Übereinstimmung mit den Auswertungen nach dem Vorzeichen-test vorliegt. Wie man aus Tabelle 7 und 8, sowie den schematischen Darstellungen erkennen kann, beruht der Unterschied zwischen den Gruppen A und B auf der einen und C auf der anderen Seite auf einem reziproken Verhältnis der Zeiten für Wirkungseintritt und -dauer. Während sich für A und ebenso für B die Schwerpunkte der Werte für die Eintrittszeiten offensichtlich in den Bereichen von 10 - 15 Minuten fixieren lassen, findet sich dieser Schwerpunkt für C in den Bereichen von 20 - 30 Minuten und die meisten diesbezüglichen Angaben sehen wir sogar dort, wo gar kein Effekt erreicht wurde. In Bezug auf die Wirkungsdauer lassen sich die gleichen Beobachtungen machen. Im Gegensatz zu den Angaben bei A und B finden sich bei C die meisten Zeitangaben im Bereich von 1 - 3 Stunden und in überwiegender Anzahl sind die Werte für C wieder dort zu sehen, wo keine Wirkung eingetreten war. Bei A und B sind die häufigsten Angaben zwischen 3 und mehr als 5 Stunden zu finden.

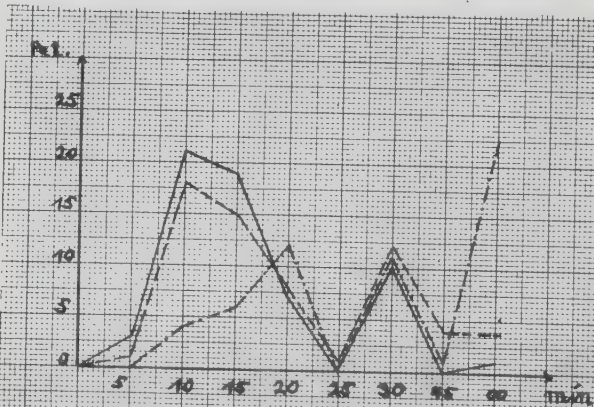
Wirkungseintritt in	5	10	15	20	25	30	45	∞ min.	
Gruppe <u>A</u>	3	21	19	7	0	10	0	1	Pat.
Gruppe <u>B</u>	1	18	15	8	1	12	4	4	"
Gruppe <u>C</u>	0	4	6	12	0	11	1	22	"

Tabelle 7

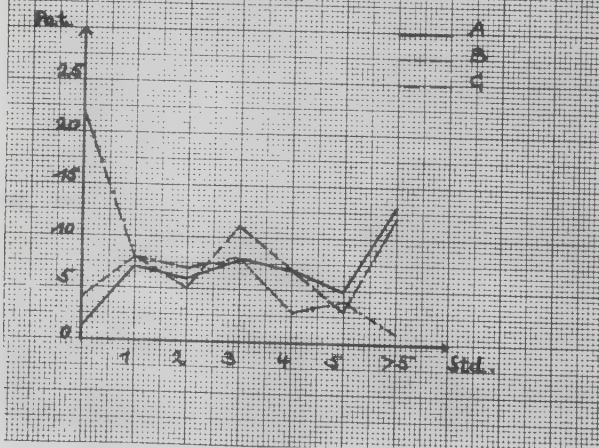
Wirkungsdauer in Stunden:

	0	1/2	1	1 1/2	2	2 1/2	3	3 1/2	4	4 1/2	5	über
Gruppe <u>A</u>	1	0	7	4	6	2	8	8	7	1	5	13
Gruppe <u>B</u>	4	1	8	3	5	4	11	3	7	2	3	12
Gruppe <u>C</u>	22	0	8	2	7	1	8	0	3	0	4	1

Tabelle 8



Schematische
Darstellung
zu Tabelle 8



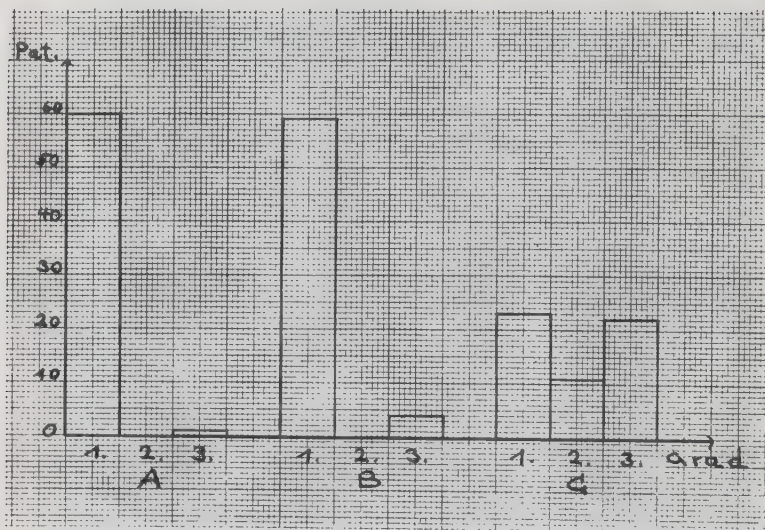
Schematische
Darstellung
zu Tabelle 8

Bei der Beurteilung der Intensität der analgetischen Wirksamkeit der drei Präparate kommt man zu folgenden Resultaten. Bei der statistischen Auswertung mit Hilfe des Zeichentestes kommt es in Gruppe A - B und B - A zu keinem signifikanten Unterschied in der Wirkungsqualität. In allen Gruppen, in denen C mit verabreicht wurde, kam es zu statistisch signifikanten Unterschieden und zwar in der Art, dass in allen Fällen, ob als erste oder zweite Tablette gegeben, für C die schlechtere Wirksamkeit im Vergleich zum anderen Mittel festgestellt werden musste. Absolut gesehen stellt sich die Wirkungsqualität für A, B, C, bei drei Intensitätsgraden, wie folgt dar. Von 61 Patienten, die A bekamen, gaben 60 eine gute analgetische Wirkung an. Einmal wurde kein Effekt verzeichnet. Von 63 Patienten, die B erhielten, wurde bei 59 gute Wirkung damit erzielt; viermal versagte die analgetische Wirkung, nach Angabe der Patienten, ganz. Von 56 Patienten, die u.a. C genommen hatten, bekundeten 23 einen guten analgetischen Effekt, 11 Patienten verspürten nur eine mäßige schmerzlin- dernde Wirkung und bei 22 Probanden wurde mit C kein analgetischer Effekt erreicht. (Siehe dazu Tabelle 9 mit schematischer Darstellung)

Wirkungsintensität bei 3 Graden

	1.	2.	3.	Grad
Gruppe: <u>A</u>	60	0	1	Pat.
Gruppe: <u>B</u>	59	0	4	"
Gruppe: <u>C</u>	23	11	22	"

Tabelle 9



Schematische Darstellung zu Tabelle 9

Erst nach Abschluss aller statistischen Berechnungen liessen wir uns die Tabletten A, B und C von der Firma entschlüsseln. A war das neue, analgetische Präparat Ro 4-5000/14, B war die Bezeichnung für das Vergleichspräparat Saridon^(R) und C stellte sich als das Placebo heraus.

Bei allen in den Versuch einbezogenen Patienten wurde, soweit es im Rahmen dieser jeweils kurzen Verabfolgung von Medikamenten überhaupt erkennbar ist, auf Nebenerscheinungen irgendwelcher Art geachtet. Es kam hier bei keinem Patienten zu irgendeinem Befund.

Diskussion

Betrachten wir uns die Ergebnisse, so ist an Hand der zugrunde liegenden genauen statistischen Auswertungen einwandfrei zu erkennen, dass das Präparat C in den Gruppen, in denen es verabreicht wurde und zwar unabhängig davon, ob es als erste oder zweite Tablette gegeben wurde, der Tablette A und ebenfalls der Tablette B eindeutig unterlegen war. Diese Unterlegenheit bezieht sich einmal auf die Zeit, die bis zum Eintritt eines analgetischen Effektes verging, d.h. nach Einnahme der Tablette C verging eine längere Zeit, bis die Patienten eine Schmerzlinderung verspürten, als dies nach Gaben von A oder B der Fall war. Zum anderen ist die Unterlegenheit ebenso eindeutig und klar in Bezug auf die Wirkungsdauer. In allen Fällen stellte sich für A und für B eine längere analgetische Wirkungsdauer als für Präparat C heraus. Ebenso ist eine einwandfrei schlechtere Intensität in der Wirkung für C gegenüber A und B zu vermerken. Diese Ergebnisse wurden jeweils mit statistischer Signifikanz erzielt.

Diese Resultate aber entsprechen nun genau den Erwartungen, da es sich bei Präparat C, wie wir zum Schluss der Untersuchungen erfuhren, um das Placebo gehandelt hatte.

Bei der Verabreichung der Tabletten in der Reihenfolge A - B kam es zu keinem statistisch gesicherten Unterschied zwischen diesen beiden Mitteln; weder für die Eintrittszeit, noch die Wirkungsdauer und Intensität. Dagegen lässt sich in der Gruppe B - A, wo B also als erste Tablette appliziert wurde, ein statistisch gesicherter Unterschied erkennen, und zwar schneidet hier A, hinsichtlich der Wirkungs-

eintrittszeit und der Länge der Wirksamkeit, besser ab als Tablette B. In der Intensität ergibt sich in dieser Gruppe kein Unterschied. Interessant ist hier ebenfalls die Feststellung, dass in den Gruppen, in denen C verabreicht wurde, obwohl C dabei in allen Fällen klar und mit statistischer Signifikanz unterlegen war, doch immerhin seine schlechtesten Beurteilungen durch die Patienten dann erfuhr, wenn es als erste Tablette gegeben worden war. Diese Tatsachen sprechen für die Anordnung unseres Versuches, wo jede Tablette einmal vor und einmal nach jeder anderen gegeben wurde. Es zeigt sich hier also eine gewisse Abhängigkeit von der Reihenfolge, in der die Tabletten verabreicht werden. Wie diese Erscheinung und die engeren Zusammenhänge genauer interpretiert werden können, lässt sich an Hand der vorliegenden Auswertungen nicht so ohne weiteres erklären.

Sieht man die Ergebnisse insgesamt, so kann gesagt werden, dass mit Hilfe des Doppelblindversuches, unter Verwendung eines Placebos, eine eindeutige, klare analgetische Wirksamkeit des neuen Schmerzmittels Ro 4-5000/14 in klinischer Erprobung, an Patienten mit postoperativen oder pathologischen Schmerzzuständen, festgestellt werden konnte. Die Untersuchungen wurden unter den, von der heutigen wissenschaftlichen Arzneimittelforschung geforderten, strengen Bedingungen durchgeführt und mit statistischen Methoden ausgewertet.

Will man an Hand der vorliegenden Zusammenstellung der einzelnen Zeiten für A und B Schlüsse ziehen, was die Wirksamkeit vom phenacetinfreien neuen Analgeticum im Verhältnis zum phenacetinhaltigen

Vergleichspräparat Saridon[®] anlangt, so muss man die Wirkungen für beide Mittel, nach unseren Versuchen, als gleichwertig bezeichnen. Hier müssen allerdings die geschilderten Unterschiede bei der Verabreichung in der Folge B - A berücksichtigt werden, die noch der Klärung durch evtl. weitere Versuche bedürfen.

Nebenerscheinungen, wie sie in kurzzeitiger Verabreichung, wie in unserem Versuch, überhaupt überprüfbar sind, wurden keine beobachtet, obwohl die Tabletten häufig auf nüchternem Magen genommen wurden.

Als interessant ist die Beobachtung des Placeboeffektes zu erwähnen. Wenn die Eintrittszeit und die Wirkungsdauer nach C auch weniger gut beurteilt wurden, als im Vergleich nach A und B, so wurde doch immerhin in ca. 41% der Fälle, in denen Placebo verteilt wurde, von den Patienten ein Effekt geschildert. Dieser Befund entspricht den Erfahrungen, die z.B. Beecher (2)(3), oder Lasagna (23) u.a. in Amerika machten.

Zusammenfassung

Nach einem kurzen historischen Überblick über die Entwicklung der Antipyretica - Analgetica, ihrer Pharmakologie und Indikation, wird die Problemstellung der vorliegenden Arbeit beleuchtet. Es wird hier die analgetische Wirksamkeit eines, von der Firma "Deutsche Hoffmann - La Roche GmbH", neu entwickelten, phenacetinfreien Mischpräparates getestet.

Nach kritischer Betrachtung der in der Literatur angegebenen Methoden und Möglichkeiten einer vergleichenden Objektivierung der Wirksamkeit eines

Analgeticums wurde unser Test klinisch bei Patienten mit postoperativen oder pathologischen Schmerzzuständen durchgeführt.

Die Untersuchungen geschahen mit Hilfe der Doppelblindtechnik, unter Verwendung eines Placebopräparates und eines phenacetinhaltigen Vergleichsmittels. Die Ergebnisse wurden mit der statistischen Methode des Zeichentestes ausgewertet und eine Kontrollberechnung dieser Resultate mit der X^2 - Methode durchgeführt. Hierbei ergab sich mit statistischer Sicherheit eine bessere Wirksamkeit des Präparates Ro 4-5000/14 und des Vergleichpräparates Saridon[®] gegenüber dem Placebo.

Die Zeiten für den Wirkungseintritt, die Wirkungsdauer und die Wirkungsintensität des neuen Kombinationsanalgeticums entsprachen im wesentlichen denen des verwendeten, phenacetinhaltigen Mittels.

Literaturverzeichnis

- 1.) Alrutz, S. Die verschiedenen Schmerzqualitäten.
Skand.Arch. Physiol. 21/237/1909
- 2.) Beecher, H.K. The measurment of Pain.
Pharm.Rev. Vol. 9/59/1957
- 3.) Beecher, H.K. The powerful Placebo.
J.Amer.med.Ass. 159/1602/1955
- 4.) Bernhardt, H.u.Martin, R. Kann die Wirksamkeit
von Analgetica durch vergleichende elektrische
Reizschwellenmessungen am menschlichen Zahn
bestimmt werden? Stoma 17/170/1964
- 5.) Block, Kl.u.Riethe, P. Untersuchungen über die
Reizschwellenveränderung am menschlichen Zahn
unter Wirkung analgetischer Substanzen.
Stoma 248/1962
- 6.) Boehringer, C.H!u.Sohn Eine Wirksubstanz und
ihre Prüfungen in der forschenden pharmazeu-
tischen Industrie. 1963
- 7.) Eicholtz, F. Lehrbuch der Pharmakologie.
Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957
- 8.) Engelter, A., Harnisch, H., Martin, R. Zur Methodik
der Prüfung der Wirksamkeit von Lokalanästhetika
und Analgetica durch elektrische Reizschwellen-
messungen am menschl. Zahn. Stoma 8/37/1955
- 9.) Fleisch, A.u.Dolivio, M. Auswertung der Analgetica
im Tierversuch. Helvetica Physiol.et Pharmak.
acta, Vol. 11/305/1953
- 10.) Freund, H. Zur Pharmakologie der Schmerzstillung.
Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 180/209/1936
- 11.) Geffert, R. Über Schwierigkeiten der Objektivierung
analgetischer Wirkungen am Menschen.
Münch.med.Wschr.Jahrgang 101/H51/2355/1959

- 12-) Goetzl, F.R., Burril, B.Y. u. Ivy, A.C. A critical analysis of algesimetric methods with suggestions for a useful procedure. Quart.Bull.Northwest, Univ.M.School, Chicago 17/280/1943
- 13.) Gold, Conference on Therapie 1946, zit. nach Beecher (3).
- 14.) Haffner, F. Exper.Prüfung schmerzstillender Mittel. Dtsch.med.Wschr. 55/731/1929
- 15.) Harnisch, H. Experimentelle und klinische Beobachtungen über die Wirksamkeit verschiedener Stoffe mit analgetischem Effekt. Zahnärztl.Rundschau 65/H6/137/1956
- 16.) Harris, St. u. Brandel, N. The Tooth Pulp as an Algesimetry Site. J.dent.Res. 29/68/1950
- 17.) Heinroth, H. Über die Wirkung verschiedener Arzneimittel auf die Schmerzempfindlichkeit der Zahnpulpa. Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 116/245/1926
- 18.) Heinroth, H. Über die Ergebnisse einer neuen Methodik der Untersuchung des Wirkungsablaufes von anästhesierenden Lösungen an der menschl. Pulpa. Zahnärztl.Wschr. 34/1060/1931
- 19.) Jores, A. Magie und Zauber in der modernen Medizin. Von ärztl. Denken und Handeln, G.Thieme Verlag, Stuttgart 37/1956
- 20.) Jores, A. Die Tagesschwankungen der Schmerzempfindung. Dtsch.med.Wschr. 65/902/1937
- 21.) Koll, W. u. Reffert, H. Eine neue Methode zur Messung analgetischer Wirkungen im Tierversuch. Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 190/687/1938
- 22.) Kröncke, S. Über die Veränderung der Schmerzschwelle am Zahn durch enterale Gabe eines Antidolorosums unter besonderer Berücksichtigung der prophylaktischen Medikation. Z.R. 7,8/139/1951

- 23.) Lasagna, L., Mosteller, F., v. Felsinger, J.M. and Beecher, H.K. A Study of the Placebo Response. Amer.J.of Med. Vol. 16/770/1954
- 24.) Lettermann, K. Zur Prüfung von Analgetica durch elektrische Reizschwellenmessung am menschl.Zahn. med.Diss. Marburg 1956
- 25.) Schön, F. Über die Prämedikation bei ambulanten Patienten. Das Dtsch.Zahnärzteblatt 7/211/1959
- 26.) Schröder, W. Reizschwellenerhöhung durch Analgetica am Kaninchenzahn. Vet.med.Diss. Giessen 1958
- 27.) Schüle, H. Klin.-exper. Vergleichsuntersuchungen über die anästhesierende Wirksamkeit einiger neuerer Lokalanästhetica. DZZ 23/1376/1952
- 28.) Spiess, G. Entzündungshemmung der Analgetica. Münch.med.Wschr. 8/1906/345
- 29.) Starkenstein, E. Zur Methodik der Prüfung schmerzstillender Mittel im Tierversuch. Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 165/325/1932
- 30.) Straub, J.u.Triendl, E. Über die Messung analget.-sedativer Wirkungen am Tier und die Übertragbarkeit der Messungsergebnisse auf den Menschen. Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 195/481/1940
- 31.) Tschamer, H.u.Mühlemann, H.R. Die Rolle des Placebos bei der Beurteilung von Analgetica. Oesterr.Zsch.Stomatol. 53/H6/353/1956
- 32.) von der Waerden, B.L., Niervergelt, E. Tafeln zum Vergleich zweier Stichproben mittels X-Test und Zeichentest. Springer-Verlag 1956
- 33.) Wiechowski, W. Über den Einfluss der Analgetica auf die intrakranielle Blutzirkulation. Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 48/376/1902
- 34.) Wiechowski, W. Über experimentelle Beeinflussung des Kontraktionszustandes der Gefäße des Schädelinnern. Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 52/389/1905

Für die Überlassung des Themas, sowie für das hilfreiche Verständnis, das ich bei der Durchführung der Arbeit in allen Fragen stets bei ihm fand, möchte ich mich ganz besonders herzlich bei Herrn Prof. Dr. Dr. O. B o c k bedanken.

Für das großzügige Entgegenkommen, das ich bei den Untersuchungen auf den Stationen der Erlanger Kieferklinik erfuhr, bedanke ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Dr. G. S t e i n h a r d t.

Herrn Dr. R e u ß bin ich für sein Interesse und seine Ratschläge hinsichtlich der Statistik sehr dankbar.

Der Firma " Deutsche Hoffmann-La Roche G.m.b.H." möchte ich für ihre Unterstützung meinen besten Dank sagen.

Lebenslauf

Am 9. Februar 1931 wurde ich in Lüdenscheid in Westfalen geboren. Meine Eltern sind der Bauunternehmer Josef Klein und seine Ehefrau Emmy, geb. Schneider.

Von 1937 - 1941 besuchte ich dort die Grundschule und anschliessend, ebenfalls in Lüdenscheid, die Zeppelin-Oberschule für Jungen. Nach der nachkriegsbedingten Zwangspause von 1945 - 1946 machte ich hier 1952 das Abitur.

Nach einem Baupraktikum begann ich dann im Wintersemester 1952/53 das Studium für Bauingenieurwesen an der Technischen-Hochschule in Stuttgart. Im Wintersemester 1956/57 wechselte ich zur Universität Tübingen; wo ich 2 Semester Zahnheilkunde studierte. Ab Wintersemester 1957/58 setzte ich mein Zahnmedizinstudium an der Universität Erlangen fort und machte hier im Sommer 1959 das Physikum. Nach 5 klinischen Semestern in Erlangen bestand ich im Sommer 1962 hier das Staatsexamen und erhielt meine zahnärztliche Approbation.

Anschließend war ich 1 1/2 Jahre als Assistent in der chirurgischen Abteilung der Erlanger Universitäts-Kieferklinik tätig.

Fotodruck

- Wiltrud Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 1636 -